



TITLE:

# Maternal Glucocorticoids Make the Fetal Membrane Thinner: Involvement of Amniotic Macrophages( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Kiyokawa, Hikaru

---

CITATION:

Kiyokawa, Hikaru. Maternal Glucocorticoids Make the Fetal Membrane Thinner: Involvement of Amniotic Macrophages. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22322>

RIGHT:

doi: 10.1210/en.2018-01039

京都大学	博士（医科学）	氏 名	清川 晶
論文題目	Maternal Glucocorticoids Make the Fetal Membrane Thinner: Involvement of Amniotic Macrophages (母体グルコルチコイド投与は羊膜マクロファージの関与により卵膜を脆弱化させる)		
(論文内容の要旨)			
<p>わが国では早産は全妊娠の約 5%に発生し、周産期医療の大きな課題である。妊娠 37 週未満に卵膜が破綻する前期破水はその主要な原因のひとつである。妊娠を維持すべく子宮内で胎児を保護する卵膜の強度は主に羊膜のコラーゲン線維により保たれている。一方、妊娠中のグルコルチコイド使用は、早産や前期破水のリスクを高めるとされているが、そのメカニズムは不明である。本研究ではグルコルチコイドが卵膜に与える影響をコラーゲン代謝とプロスタグランジン(PG)産生の点より検討した。</p> <p>まず、自己免疫疾患治療のため妊娠中に比較的高用量のプレドニゾロン(6.5mg/日以上)を投与された妊婦と、対照妊婦の卵膜各層の厚さを比較したところ、対照群と比較しプレドニゾロン群の羊膜間葉細胞層は有意に非薄化していた (37.8 ± 2.3 μm vs 26.5 ± 1.5 μm, p=0.00018)。</p> <p>次に、妊娠マウスにコルチコステロン (CORT 群) あるいは vehicle (Veh 群) を妊娠 12 日目から 18 日目まで連日皮下投与した。マウスにおいても妊娠 18 日目の羊膜間葉細胞層は、CORT 群で Veh 群に比し有意に菲薄化していた (2.91± 0.47 μm vs 1.39 ± 0.13 μm, p=0.0075)。ヒドロキシプロリンアッセイによるコラーゲン定量を行うと、卵膜の成熟架橋コラーゲンは CORT 群で有意に低下していた。卵膜のコラーゲン遺伝子、およびコラーゲン分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の遺伝子発現を検討したところ、CORT 群では 1 型コラーゲン遺伝子 COL1A1 mRNA の減少と MMP9-mRNA の増加がみられ、さらに MMP9 活性も増加していた。一方、子宮収縮および頸管熟化に関わる PG 産生の律速酵素である COX2 mRNA および PGE2 合成は CORT 群で有意に増加した。</p> <p>さらに妊娠マウスグルコルチコイド投与モデルで卵膜を詳細に観察すると、CORT 群の卵膜では免疫細胞の遊走の増加がみられ、免疫組織染色を行うと、CORT 群の羊膜では F4/80 陽性マクロファージの遊走が増加しており、これらのマクロファージに IL-1 β 発現が観察された。</p> <p>最後にヒト羊膜間葉細胞を用いて、グルコルチコイドによる卵膜菲薄化のメカニズムを解析した。羊膜間葉細胞へのヒドロコルチゾン添加は、MMP および COX2 mRNA を変化させなかったが、IL-1 β 添加により MMP1-,9-mRNA および COX2 mRNA は有意に増加した。一方、COL1A1 mRNA はヒドロコルチゾン添加と IL-1 β 添加の両者により有意に減少した。</p> <p>以上より、母体への比較的高用量のグルコルチコイド投与は、マクロファージの羊膜への遊走を促進して IL-1 β を放出させ、MMP と PGE2 の産生を亢進させる。さらに グルコルチコイドは直接に、あるいは L-1 β を介して羊膜のコラーゲン遺伝子発現を抑制する。これらコラーゲン産生の抑制と分解の促進により、グルコルチコイドは卵膜を脆弱化させることが示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
妊娠 37 週未満に卵膜が破綻する前期破水は早産の主要な原因であり、周産期医療における大きな問題である。一方、膠原病や腎疾患などの合併症妊娠におけるグルコルチコイドの使用は、早産や前期破水のリスクを高めることが報告されている。本研究ではグルコルチコイドが卵膜に与える影響の一端を解明した。
ヒトでは妊娠中に高用量のプレドニゾロンを使用すると、対照群と比較し羊膜間葉細胞層が菲薄化した。妊娠マウスにコルチコステロンを投与すると、同様に羊膜間葉細胞層が菲薄化した。コルチコステロン群の卵膜ではコラーゲン量の減少、コラーゲン遺伝子発現の低下とマトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)の遺伝子発現の増加がみられた。さらにコルチコステロン群の羊膜ではマクロファージが遊走・増加しており、IL-1β の放出が観察された。ヒト羊膜細胞でもヒドロルチゾンおよび IL-1β 投与は、コラーゲン遺伝子発現を抑制し、さらに IL-1β が MMP の発現を増加させた。
以上より、母体へのグルコルチコイドの使用は、マクロファージの羊膜への遊走を促進して IL-1β を放出させた。また、IL-1β がコラーゲンの産生抑制と MMP の産生を亢進させ卵膜を脆弱化させることが示唆された。
以上の研究は妊娠中のグルコルチコイドの使用が卵膜に与える影響の解明に貢献し、グルコルチコイドの投与を必要とする合併症妊娠の管理、および早産や前期破水の病態解明に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 1 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降